INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº65

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 4, 5 E 6 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 19 vacinas em fase clínica e 130 em fase pré-clínica, 149 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas estão em fase 3 de desenvolvimento: ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/ AstraZeneca e Inativada com adjuvante de vacinas Alum da Sinovac. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de plasmídeo de DNA da Cadila Healthcare Limited; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/ Sinopharm; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de DNA (GX-19) da *Genexine Consortium*; Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da *Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical*/ *Institute of Microbiology*, *Chinese Academy of Sciences*; Vacina com proteína recombinante spike com adjuvante Advax da Vaxine Pty Ltd/Medytox; LNP-nCoVs.aRNA da *Imperial College London*; vacina de mRNA da Curevac, e por fim, vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *HOLANDA*

O estudo Convalescent-plasma-for-COVID (ConCOVID) foi um estudo randomizado comparando o plasma convalescente com a terapia padrão de atendimento em pacientes hospitalizados por COVID-19 na Holanda. Este estudo foi registrado na plataforma clinicaltrials.gov sob nº NCT04342182. Os pacientes foram randomizados 1:1 e receberam 300 ml de plasma com títulos de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 de pelo menos 1:80. O desfecho primário foi a mortalidade no dia 60 e os principais desfechos secundários foram a permanência no hospital e a melhoria da escala de gravidade da doença em 8 pontos da OMS no dia 15. Embora sintomáticos por apenas 10 dias (IQR 6-15) no momento da inclusão, 53 dos 66 pacientes testados já haviam desenvolvido anticorpos anti-SARS-CoV-2. Um teste de neutralização de SARS-CoV-2 mostrou anticorpos neutralizantes em 44 dos 56 (79%) pacientes testados com títulos medianos comparáveis aos 115 doadores (1:160 *vs.*

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

1: 160, p = 0,40). Essas observações causaram preocupações sobre o potencial benefício do plasma convalescente na população do estudo e após discussão com o comitê de monitoramento de segurança de dados, o estudo foi interrompido, após a inclusão de 86 participantes. Não foi observada diferença na mortalidade (p = 0,95), permanência hospitalar (p = 0,68) ou gravidade da doença no dia 15 (p = 0,58) entre pacientes tratados com plasma e pacientes em tratamento padrão. Os autores concluem que a maioria dos pacientes com COVID-19 já possui altos títulos de anticorpos neutralizantes na admissão hospitalar. A triagem de anticorpos e a priorização do plasma convalescente nos grupos de risco com início recente dos sintomas serão essenciais para identificar os pacientes que podem se beneficiar do plasma convalescente.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés baixo a moderado. O viés de seleção é baixo, pois os autores mencionam que os sujeitos foram alocados por geração aleatória de números por computador. O risco de performance é alto, por ser um estudo aberto. Este estudo apresenta baixo risco de viés de detecção e atrito. Outras fontes de viés não foram relatadas.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

COORTE \ *FRANÇA*

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso de azitromicina (AZM) em monoterapia ou em uso concomitante à hidroxicloroquina (HCQ), prescrito aos pacientes em um estágio inicial da COVID-19 (leve a moderada), na atenção primária. Foram incluídos no estudo 88 pacientes que foram divididos em três grupos: 1) tratamento sintomático (paracetamol quando necessário) ou nenhum tratamento (NST) (n = 34); 2) AZM (500 mg no dia 1, seguido por 250 mg por dia, nos próximos quatro dias)em monoterapia (n = 34); 3) AZM + HCQ (600 mg por dia, durante sete a dez dias) (n = 20). Os dados dos pacientes foram coletados a partir dos registros médicos. Todos os pacientes tratados com a HCQ foram submetidos a um eletrocardiograma antes da primeira dose e após 48 horas desta. O desfecho de eficácia foi definido como o momento da recuperação clínica (tempo entre o início dos sintomas e o último dia do sintoma) e o desfecho de segurança como a ocorrência de eventos cardiovasculares. Dos 88 pacientes, 51 pacientes (58%) tinham teste positivo por PCR e 37 pacientes eram casos prováveis, pois não foi realizado o teste de PCR. A condição clínica melhorou em 89,8% dos pacientes (88,2% no NST, 91,2% no grupo AZM e 90,0% no grupo AZM + HCQ). Os tempos médios para alcançar a recuperação clínica foram, respectivamente, 25,8 dias (DP: 11,1) no grupo de NST, 12,9 dias (DP: 13,4) no grupo AZM e 9,2 dias (DP: 9,3) no grupo AZM+HCQ, mostrando uma diferença estatisticamente significante entre NST e AZM sozinho (p < 0,0001) ou AZM + HCQ (p < 0,0001). A recuperação foi significativamente mais rápida no grupo isolado AZM (tempo médio, 12,9 dias, p < 0.0001, sobrevivência p < 0,007) e no grupo AZM + HCQ (tempo médio 9,2 dias, p < 0.0001, sobrevivência p < 0.0001). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos AZM sozinho e AZM + HCQ (tempo médio p = 0,26, sobrevida p = 0,18). Ocorreu diferenças quanto a prevalência dos sintomas em cada grupo: maior prevalência de dispneia no grupo AZM +

HCQ (p = 0,004), maior prevalência de calafrios (p = 0,009) e menor prevalência de anosmia (p = 0,011) no grupo AZM em monoterapia. Nenhum evento adverso grave e eventos cardiovasculares foram relatados nos grupos de tratamento. Em conclusão, este estudo confirma que a combinação AZM + HCQ ou a AZM em monoterapia administrada precocemente são tratamentos seguros e eficazes para o COVID-19 e podem ser prescritas em um ambiente de cuidados primários.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 05/11 critérios foram atendidos. Os pacientes foram alocados entre os grupos de acordo com as contraindicações desses pacientes e pela disponibilidade de medicamentos, o que resguarda um alto risco de viés. Além disso, os voluntários do estudo eram colegas, cuidadores e familiares dos pesquisadores, trazendo um alto risco de viés. A coleta de dados de modo retrospectiva também é uma das fragilidades do estudo, pois o estudo iniciou com um delineamento prospectivo e foi executado e concluído de modo retrospectivo. Uma limitação importante do estudo foi a ausência do teste de PCR para a confirmação da infecção em alguns dos pacientes do estudo. Possíveis fatores de confusão não foram descritos pelo autor, bem como as estratégias de lidar com esses fatores de confusão. O tempo de acompanhamento dos pacientes não foi claramente descrito e o número de participantes de cada grupo foi pequeno. A avaliação de eficácia e segurança é realizada a partir de estudos clínicos randomizados e duplo-cego.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE \ *ESPANHA*

Embora nenhum tratamento específico para COVID 19 tenha se mostrado eficaz ainda, alguns medicamentos que mostraram um atividade em potencial *in vitro* contra o vírus SARS-CoV-2 foram propostos para uso clínico. A hidroxicloroquina (HCQ) possui atividade antiviral e imunomoduladora *in vitro*, mas não há evidências clínicas atuais de sua eficácia na COVID-19. Foram analisados 220 prontuários e 166 destes preencheram os critérios de elegibilidade e todos com casos de infecção por SARS-CoV-2 confirmados por PCR. O principal objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevida em dois regimes terapêuticos diferentes: com HCQ (123 pacientes, com regime de 800 mg + 400 mg, seguido de 400 mg/dia) e sem uso de HCQ (43 pacientes). Os pacientes em ambos os grupos fizeram uso também de antivirais (lopinavir/ritonavir), imunomoduladores (interferon beta) e/ou anti-inflamatórios (esteroides e/ou tocilizumabe). 83 pacientes apresentaram quadro clínico leve na admissão, 48 moderados e 35 graves. 118 pacientes sobreviveram (90 receberam alta e 29 transferidos para um hotel-hospital) e 48 faleceram. Dos pacientes tratados com HCQ, 22% faleceram e no grupo sem HCQ, 48,8% faleceram, p = 0,002. A distribuição etária de acordo com a gravidade da doença na admissão foi homogênea entre os grupos de tratamento com HCQ e não com HCQ, quando o quadro clínico era leve e moderado, embora quando o quadro clínico era grave, observou-se que paciente mais idosos estavam no grupo de não uso de HCQ (70,4 anos HCQ, 78,3 anos não HCQ, p = 0,036). As comorbidades foram semelhantes nos dois grupos, com exceção da cardiopatia mais presente no grupo com HCQ (p = 0,05) e a demência, que estava mais presente no grupo de não uso de HCQ

(*p* = 0,022). No grupo de sintomas leves, a sobrevida cumulativa média foi de 14,4 dias (IC 95%: 13,7–15,2 dias) nos pacientes tratados com HCQ e 8,2 dias (IC 95%: 6,5–9,9 dias) no grupo não tratado, sendo essa diferença de 6,2 dias estatisticamente significativa (*p* = 0,032). Não houve diferença nos grupos de sintomas moderado a grave entre os pacientes em uso de HCQ e sem uso de HCQ. Os autores concluem que em uma coorte de 166 pacientes com idade entre 18 e 85 anos internados com a COVID-19, o tratamento com hidroxicloroquina com uma dose inicial de 800mg melhorou a sobrevida dos pacientes quando admitidos em estágios iniciais da doença. A tendência, não estatisticamente significativa, à sobrevida em todos os grupos precisa ser esclarecida em estudos subsequentes[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07/11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades foram observadas no estudo; a posologia da HCQ utilizada não está claramente descrita, pois não informa o período em que foi utilizada. Há um fator de confusão quanto aos efeitos dos outros medicamentos sobre o desfecho avaliado neste estudo. Os autores não referem como lidaram com esse fator de confusão. O tempo de acompanhamento não estava claramente descrito, bem como se os autores completaram esse tempo de acompanhamento. Os autores não descrevem claramente se foi realizado o exame de PCR a fim de verificar se esses pacientes que receberam alta estavam curados da infecção por SARS-CoV-2. Embora os valores de dímero-D de 558(716) HCQ *vs.* 1511(4570,5) não-HCQ seja estatisticamente não significante, os valores são clinicamente significantes.

SULFATO DE ZINCO, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma coorte retrospectiva, cujo objetivo foi descrever os desfechos de pacientes com COVID-19 confirmada (PCR) em regime ambulatorial após tratamento precoce com terapia tripla – sulfato de zinco (cápsula de 220 mg uma vez ao dia, contendo 50 mg de zinco elementar), hidroxicloroquina em baixa dose (200 mg duas vezes ao dia) e azitromicina (500 mg uma vez ao dia), e conforme estratificação de risco (Grupo A: idade > 60 anos; com ou sem sintomas clínicos; Grupo B: idade ≤ 60 anos e falta de ar; Grupo C: idade ≤ 60 anos, clinicamente sintomático e com comorbidades e grávidas). Foram incluídos, consecutivamente, no grupo de tratamento, pacientes ambulatoriais, que atenderam aos requisitos da estratificação de risco. Os dados do grupo tratado com terapia tripla foram comparados com dados de pacientes que não foram tratados com essa proposta (dados do departamento de saúde). Dois desfechos foram estudados: admissão hospitalar relacionada a COVID-19 e morte por todas as causas durante o período de acompanhamento de 28 dias. Cento e quarenta e um pacientes que receberam terapia tripla e que se encaixavam nos critérios de estratificação foram incluídos na análise. Todos esses pacientes (100%) receberam receita médica de hidroxicloroquina, 136 (96,5%) de sulfato de zinco e 133 (94,3%) de azitromicina, sendo que 1 paciente (0,7%) teve a azitromicina substituída por doxiciclina. Sessenta e nove pacientes (49%) pertenciam ao grupo A, 48 (34%) ao grupo B e 24 (17%) ao grupo C. A idade variou de 18 a 80 anos e a mediana foi de 58 anos (IQR: 40–60). A idade média dos grupos A, B e C foi de 67, 39 e 45 anos. Um total

de 103 pacientes (73,1%) era do sexo masculino. Trezentos e setenta e sete pacientes com COVID-19 confirmada da mesma comunidade foram usados como controle não tratado. Quatro dos 141 tratados (2,8%) foram hospitalizados, o que foi significativamente menor ($p < 0,001$) em comparação com 58 de 377 pacientes não tratados (15,4%) (OR = 0,16, IC 95%: 0,06–0,5). Um paciente (0,7%) morreu no grupo de tratamento em comparação com 13 pacientes (3,5%) no grupo não tratado (OR = 0,2, IC 95% 0,03–1,5; $p = 0,16$). Dentre os 141 pacientes, efeitos colaterais relatados foram: fraqueza em 30 (21%), náusea em 20 (14%), diarreia em 15 (11%) e erupção cutânea em 2 (1%). Os autores concluem que o tratamento baseado em estratificação de risco de pacientes ambulatoriais com COVID-19 logo no início dos sintomas com a terapia tripla foi associado a significativamente menos hospitalizações e 5 vezes menos mortes por todas as causas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores classificarem o estudo como série de casos, há comparação dos dados com outro grupo para se verificar os desfechos. Assim, de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 3 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo foram: o próprio desenho em si (retrospectivo, não randomizado e não cego); ausência de dados no prontuário dos grupos, caracterizando viés de seleção e fator de confusão; não está claro se os casos incluídos para o grupo controle foram estratificados, permitindo a comparação de grupos; não utilizaram estratégias para lidar com os fatores de confusão do estudo; os pacientes podem ter iniciado a terapia em momentos distintos, prejudicando o tempo de acompanhamento para avaliação dos desfechos; e, por fim, não há menção se acompanhamento foi completo.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA COM AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O objetivo desta coorte retrospectiva e multicêntrica foi avaliar o papel da terapia com hidroxicloroquina isoladamente e em combinação com azitromicina em pacientes hospitalizados positivos para COVID-19. Todos os pacientes avaliados eram adultos (mais de 18 anos) e o diagnóstico de SARS-CoV-2 foi confirmado por RT-PCR. As terapêuticas testadas foram: hidroxicloroquina sozinha, hidroxicloroquina em combinação com azitromicina, azitromicina sozinha ou nenhum dos dois medicamentos. O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Foram incluídos 2.541 pacientes, com tempo médio de internação de 6 dias (IQR: 4–10 dias), a idade média foi de 64 anos (IQR: 53–76 anos), 51% eram do gênero masculino, 56% afro-americanos, com tempo médio de acompanhamento de 28,5 dias (IQR: 3–53). A mortalidade hospitalar geral foi de 18,1% (IC 95%: 16,6%–19,7%); por tratamento foi: hidroxicloroquina + azitromicina, 157/783 (20,1% [IC 95%: 17,3%-23,0%]), hidroxicloroquina sozinha, 162/1202 (13,5% [IC95%: 11,6%–15,5%]), azitromicina sozinha, 33/147 (22,4% [IC 95%: 16,0%–30,1%]), e nenhum medicamento 108/409 (26,4% [IC 95%: 22,2%-31,0%]). Na modelagem de regressão de Cox, os preditores de mortalidade foram idade> 65 anos (HR: 2,6 [IC95%: 1,9–3,3]), raça branca (HR: 1,7 [IC95%: 1,4–2,1]), doença renal crônica (HR: 1,7 [IC95%: 1,4–2,1]), nível reduzido de saturação de O2 na

admissão (HR: 1,5 [IC95%: 1,1–2,1]) e uso de ventilador (HR: 2,2 [IC95%: 1,4–3,3]). A hidroxicloroquina proporcionou uma redução da taxa de risco de mortalidade de 66% e a hidroxicloroquina + azitromicina 71% em comparação com nenhum dos tratamentos (p < 0,001). A terapia adjunta com corticosteroides (metilprednisolona e/ou prednisona) e tocilizumabe foi administrada em 68% e 4,5% dos pacientes, respectivamente. A principal causa de mortalidade em 460 pacientes foi: 88% de insuficiência respiratória, 4% de parada cardíaca, 8% de outras paradas cardiopulmonares e falência de múltiplos órgãos;nenhum paciente teve torsades de pointes. Os autores concluem que nesta avaliação, o tratamento apenas com hidroxicloroquina e em combinação com azitromicina foi associado à redução da mortalidade por COVID-19. Estudos prospectivos são necessários para examinar melhor o impacto desses resultados.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Os autores identificaram as limitações do estudo pelo seu desenho em si (retrospectivo, não randomizado e não cego) e fatores de confusão, como a ausência de dados ou imprecisão de documentação nos registros médicos. No entanto, eles não consideraram que o uso de outras terapêuticas experimentais podem influenciar o desfecho investigado.

SARILUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Trata-se de uma coorte onde os autores avaliaram a segurança e eficácia do sarilumabe (bloqueador de interleucina-6, IL?6) em 56 pacientes com pneumonia grave por COVID-19 (PaO_2/FiO_2 < 300 mm Hg) e hiperinflamação sistêmica (caracterizada por concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios e de IL-6). Os dados de 28 pacientes (grupo teste) que receberam 400 mg de sarilumabe por via intravenosa, além do tratamento padrão, foram comparados com os dados de 28 pacientes que receberam apenas o padrão de atendimento (grupo controle). Melhoria clínica, mortalidade, eventos adversos e preditores de resposta foram os desfechos avaliados. Todos os pacientes receberam, no momento da admissão, terapia oral com lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e azitromicina, de acordo com o padrão institucional local de atendimento. As terapias de suporte com oxigênio suplementar e/ou ventilação não invasiva (VNI) foram fornecidas a critério dos médicos. A fim de melhor avaliar os efeitos do sarilumabe na progressão da doença e na inflamação pulmonar, todos os pacientes foram submetidos a uma tomografia computadorizada de pulmão antes do início do tratamento e antes da alta hospitalar. Após 28 dias de acompanhamento, os autores descreveram que 61% dos pacientes tratados com sarilumabe apresentaram melhora clínica, enquanto que 7% morreram. Segundo os autores, esses achados não foram significativamente diferentes do grupo controle (melhora clínica de 64%, mortalidade de 18%; p = NS). Entre os pacientes tratados com sarilumabe, aqueles que apresentaram valores basais de PaO_2/FiO_2 > 100 mm Hg e consolidação pulmonar < 17% tiveram melhor resposta clínica. O tempo médio para melhora clínica em pacientes com consolidação pulmonar < 17% foi menor após o sarilumabe (10 dias) do que após o tratamento padrão (24 dias; p = 0,01). Em relação à segurança, a taxa de infecção e trombose pulmonar foi semelhante entre os dois grupos. Os autores informam que, após 28 dias de acompanhamento, a melhora clínica geral e a mortalidade em pacientes com COVID-19

grave não foram significativamente diferentes entre os tratados com sarilumabe e os que receberam apenas o tratamento padrão. Destacam contudo, que o sarilumabe foi associado a uma recuperação clínica mais rápida em um subconjunto de pacientes com menor consolidação pulmonar no início do estudo. Concluem que o sarilumabe é seguro e eficaz neste subconjunto específico de pacientes com COVID-19, e sugerem que a quantificação da consolidação pulmonar deve ser considerada ao tratar pacientes com COVID-19 com agentes bloqueadores da IL-6, bem como ao projetar ensaios clínicos com medicamentos experimentais alternativos.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/11 critérios foram atendidos. Não foi informado se fatores de confusão foram identificados, nem se estratégias para lidar com esses possíveis fatores foram utilizadas nas análises. Por fim, são limitações metodológicas adicionais, apontadas pelos próprios autores, o pequeno número amostral e o desenho não randomizado e aberto do estudo.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE \ *RÚSSIA*

Nesse estudo de coorte, os autores avaliaram 43 pacientes com quadro leve de COVID-19, quanto a positividade de SARS-CoV-2 em zaragota nasofaríngea. Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 33 receberam tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) e 10 não receberam tratamento antiviral. As coletas de secreção em nasofaringe foram realizadas nos dias 0, 3 e 8. A quantidade de RNA viral nos *swabs* do dia 0 variou de 0 a 109 cópias, com mediana de 150.000 (IIQ 25.000–1.000.000). Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a quantidade de RNA no primeiro swab e parâmetros sanguíneos ou idade dos pacientes. No entanto, houve relação significativa entre a quantidade de RNA no primeiro *swab* e piora do quadro clínico: pacientes com carga de RNA maior que 106 cópias foram hospitalizados, mais frequentemente em comparação com aqueles com carga de RNA abaixo de 106 cópias ($p < 0{,}005$). Vale ressaltar que todos os pacientes hospitalizados (7 de 33, 21%) pertenciam ao grupo que tomou HCQ, enquanto nenhum dos pacientes do grupo controle foi hospitalizado. Na avaliação com três dias, na maioria dos pacientes (29 de 43, 67%) as cópias de RNA diminuíram. Ao mesmo tempo, foi observado o aumento da carga de RNA em 23% (10 de 43). Não foi observada correlação estatisticamente significante entre diminuição/aumento do número de cópias de RNA na presença ou ausência de terapia antiviral. Na avaliação com oito dias, apenas 16% (7 de 43) dos pacientes testaram negativo para SARS-CoV-2. Os autores concluem que a administração de HCQ não teve efeito sobre a inibição do SARS-CoV-2 em pacientes com forma leve de COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão e o tempo de acompanhamento do estudo pode ter sido curto. Outra limitação do estudo diz respeito ao tamanho amostral. Estudo não avaliado por pares.

FAVIPIRAVIR

COORTE \ *TAILÂNDIA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 63 pacientes diagnosticados com COVID-19 e tratados com favipiravir. A idade média dos pacientes foi de 48 (22–85) anos e 39 desses pacientes (61,9%) eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentou febre (87,3%), dor de garganta (69,8%), ou tosse (74,6%) como apresentação clínica. A duração média entre o início dos sintomas e o primeiro dia de terapia com favipiravir foi de 8 (0 a 28) dias. No dia 1 da terapia, 17 pacientes (27,0%) necessitaram de suplementação de O2 via cânula nasal, 6 pacientes (9,5%) necessitaram de ventilação não invasiva e/ou terapia de alto fluxo de O_2, e 4 pacientes (6,4%) precisaram de ventilação mecânica invasiva e/ou oxigenação por membrana extracorpórea, enquanto o restante não exigiu a suplementação de O_2. A pontuação média do NEWS2, na linha de base, foi de 5 (0 a 16). A taxa de melhora clínica no dia 7 foi de 66,7% (IC 95% 53,7 a 78,0%) em todos os pacientes, de 92,5% (IC 95% 75,7% a 99,1%) nos pacientes que não necessitaram de suplementação de O_2 e 47,2% (IC 95% 0,4% –64,5%) em pacientes que necessitaram de suplementação de O_2. Não foram identificados eventos adversos graves. A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 4,8%. A análise multivariada revelou três fatores prognósticos ruins para a melhora clínica no dia 7, idade mais avançada (OR 0,94; IC95% 0,89 a 0,99; p = 0,04), alta pontuação do NESW2 na linha de base (OR 0,64; IC95% 0,47 a 0,88; p = 0,006) e menor dose de carga de favipiravir (≤ 45 mg/kg/dia) (OR 0,0467; IC95% 0,005 a 0,4; p = 0,006). Os autores concluem que favipiravir foi eficaz no tratamento da COVID-19 e que há necessidade de estudos adicionais para explorar a dose ideal e o momento certo da administração dessa terapia.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não houve comparação entre grupo controle e grupo favipiravir. Além disso, os autores não mencionaram fatores de confusão no estudo,bem como não houve avaliação por pares.

LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE \ *CHINA*

O objetivo do estudo foi investigar se a coinfecção com influenza em pacientes com COVID-19 resulta em maior gravidade da doença e se o tratamento antiviral é benéfico para esses pacientes. Registros médicos para pacientes com pneumonia por COVID-19 foram revisados retrospectivamente na admissão. Foi realizado pareamento de coorte com pacientes admitidos no mesmo período, selecionados por amostragem aleatória e pareados de acordo com a idade (±1 anos) e sexo. A pneumonia por COVID-19 foi classificada em leve, moderada, grave e crítica. Um total de 544 pacientes positivos para PCR foram rastreados, e 64 deles tiveram um teste IgM positivo para influenza A/B. Foram selecionados 64 pares, pareados por sexo, idade e dias desde o início dos sintomas. Os pacientes coinfectados com influenza A/B receberam mais terapia antiviral, incluindo lopinavir/ritonavir (42,2% *vs.* 15,6%; p = 0,001) e oseltamivir (12,5% *vs.* 3,1%; p = 0,048). Durante o período do estudo, a duração do derramamento viral desde a admissão

foi significativamente maior em pacientes com influenza do que naqueles sem influenza (17,0 *vs.* 12,0 dias; $p < 0{,}001$). A porcentagem de pacientes negativos para SARS-CoV-2 após 28 dias foi menor no grupo coinfectado por influenza do que no grupo controle (76,6% *vs.* 92,2%; $p = 0{,}015$). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em cura, remissão parcial, deterioração ou morte durante os 28 dias de observação. A HR da resolução no envolvimento pulmonar foi de 1,878 ($p = 0{,}020$) para pacientes que receberam lopinavir/ritonavir, em comparação com pacientes que não receberam (IC95%: 1,103 a 3,196). Comparou-se resultados clínicos de pacientes com tratamento com lopinavir/ritonavir com aqueles sem tratamento com lopinavir/ritonavir no grupo coinfectado por influenza. Entre os pacientes coinfectados com influenza, 37% (10 de 27) dos pacientes com tratamento com lopinavir/ritonavir alcançaram absorção das lesões pulmonares na segunda semana, em comparação com 3,1% (1 de 37) no grupo controle ($p = 0{,}001$). A incidência cumulativa de resolução do comprometimento pulmonar foi maior ($p = 0{,}002$) em pacientes com tratamento com lopinavir/ritonavir. Os autores concluem que, embora os pacientes coinfectados com influenza tenham prolongado o tempo de derramamento viral, a coinfecção com influenza não foi associada ao aumento da gravidade da pneumonia por COVID-19. É possível que o tratamento com lopinavir/ritonavir tenha acelerado a resolução da COVID-19 e eliminado a diferença de envolvimento pulmonar entre os dois grupos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não relataram perdas de seguimento e quais estratégias seriam usadas para lidar com dados faltantes. Ademais, ressaltam que nem todos os exames laboratoriais e radiológicos foram realizados de acordo com o curso clínico da doença. Os dados de depuração viral não eram precisos. Ademais, incluiu-se apenas pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2, portanto a taxa de mortalidade no pode não refletir a verdadeira taxa de mortalidade dos pacientes com coinfecção. Por fim, nem todos os fatores de confusão foram relatados.

INTERFERON β, LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL E OSELTAMIVIR, GAMA GLOBULINA

TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo observacional, os autores descrevem as características clínicas dos pacientes que receberam alta após pneumonia secundária à infecção pelo SARS-CoV-2. Para isso, 60 pacientes com pneumonia por COVID-19 que receberam alta do Centro Médico Taizhou Enze, de 31 de janeiro de 2020 a 16 de fevereiro de 2020, foram incluídos na análise. Os critérios de alta foram baseados no Novo Programa de Prevenção e Controle de Pneumonia por Coronavírus (Quinta Edição, China). A idade média foi de 41 anos, 58,3% eram do sexo masculino e 13,3% dos pacientes foram identificados como portadores de pneumonia grave por coronavírus. A duração média do início dos sintomas até a hospitalização foi de 3 (intervalo, 0-15) dias, a duração mediana da detecção viral do SARS-CoV-214 (variação de 5–26) dias, e a duração mediana da permanência hospitalar foi de 15 (variação de 7–23) dias. No que concerne às informações de tratamento relevantes a esse informe, todos os pacientes

receberam tratamento antiviral combinado incluindo interferon-β, lopinavir/ritonavir, arbidol e oseltamivir, porém os autores mencionam que os efeitos desses fármacos antivirais ainda não estão claros e precisam ser investigados em ensaios clínicos randomizados.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram contemplados. Além de possuírem as limitações inerentes a um estudo retrospectivo observacional, fatores de confusão não foram identificados e, por isso, não foi usada nenhuma estratégia para lidar com estes.

CORTICOSTEROIDE, TOCILIZUMABE E FÁRMACO INIBIDOR DA ALDOSE REDUTASE (AT-001)

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores descrevem o caso de um paciente, homem de 57 anos, gravemente doente com miocardite e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) relacionada à COVID-19, tratado com corticosteroides, tocilizumabe e um fármaco inibidor da aldose redutase. O paciente, com histórico de hipertensão, se apresentou ao hospital se queixando de falta de ar, febre, tosse, mialgias, apetite diminuído, náusea e diarreia por 1 semana. Apresentou resultado positivo para infecção por SARS-CoV-2, posteriormente complicada por SRAG e lesão cardíaca aguda. As radiografias e tomografia computadorizada do tórax mostraram opacidades intersticiais irregulares bilaterais progressivas, correlacionadas com a hipóxia grave do paciente. Os resultados laboratoriais mostraram linfopenia, marcadores inflamatórios elevados, aumento rápido da troponina I e peptídeo natriurético pro-B do tipo N-terminal elevado. Eletrocardiograma demonstrou taquicardia sinusal sem alterações da onda ST-T, enquanto que o ecocardiograma revelou hipocinesia difusa moderada com um ventrículo esquerdo com fração de ejeção de 35% a 40%. O manejo inicial consistiu em hidroxicloroquina, azitromicina e ceftriaxona. No 3º dia de internação, a SRAG se desenvolveu e o paciente necessitou de intubação endotraqueal e ventilação mecânica. O paciente também foi tratado para miocardite presumida com metilprednisolona (500 mg/dia, IV, durante 4 dias), colchicina (0,6 mg a cada 12 h) e monitoramento hemodinâmico. No dia seguinte, foi iniciada uma infusão de milrinona, devido a um choque cardiogênico. No 5º dia de internação, a razão PaO_2/FiO_2 piorou para 75, obrigando ajustes nos parâmetros ventilatórios e bloqueio neuromuscular com infusão contínua de rocurônio. Hemodinamicamente, o paciente necessitou de um aumento de 3 vezes na infusão de milrinona, além de administração de noradrenalina para melhorar a pressão arterial e a diurese. Foi administrada infusão única de tocilizumabe (400 mg). Dentro de 24 horas, a oxigenação e a hemodinâmica do paciente melhoraram, como evidenciado por uma razão PaO_2/FiO_2 de 246, interrupção da noradrenalina e redução da milrinona. No 7º dia de internação, um inibidor da aldose redutase (ARI), atualmente conhecido como AT-001, foi iniciado com uma dose de 1.500 mg a cada 12 horas, durante um período de 14 dias. Nos três dias seguintes, o paciente foi desmamado do bloqueio neuromuscular, milrinona e suporte ventilatório mecânico, até a extubação no 10º dia de internação (total de 7 dias de ventilação mecânica), recebendo alta hospitalar no dia 19 após

admissão. Neste relato de caso, os autores destacam o uso de métodos não invasivos para detecção precoce e diferenciação de lesão cardíaca, e concluem que o tratamento agressivo precoce da suspeita de miocardite com corticosteroides intravenosos, seguido de tocilizumab e AT-001, provavelmente contribuiu para a recuperação total do paciente.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. As características clínicas do paciente foram parcialmente descritas. O método utilizado para diagnosticar a infecção por SARS CoV-2 não foi descrito. Alguns fármacos citados no tratamento do paciente não tiveram suas posologias devidamente informadas. Não há informação sobre possíveis efeitos adversos dos tratamentos utilizados.

NAFAMOSTAT E FAVIPIRAVIR

SÉRIE DE CASOS \ *JAPÃO*

Neste artigo, os autores descrevem uma série de casos de onze (11) adultos com infecção grave por SARS-CoV-2, confirmada por RT-PCR, que foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital da Universidade de Tóquio entre 6 e 21 de abril de 2020, e tratados com a combinação de mesilato de nafamostat (anticoagulante) e favipiravir (antiviral). Todos os 11 pacientes tiveram pelo menos 33 dias de acompanhamento hospitalar, e todos precisaram de oxigenoterapia. Oito pacientes (73%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VM) e três pacientes (27%) necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO-VV). Os pacientes receberam tratamento combinado com mesilato de nafamostat (0,2 mg/kg/h, por infusão intravenosa contínua, tratamento médio por 14 dias [IQR, 10 a 14 dias]) e favipiravir (3600 mg no dia 1, seguidos de 1600 mg/dia nos dias posteriores, mediana de tratamento de 14 dias [IQR, 12 a 14 dias]). Nenhuma interrupção do tratamento antiviral ocorreu devido a reações adversas, exceto um paciente que desenvolveu hipercalemia no dia 9 (pelo mesilato de nafamostat). Em 22 de maio, 1 paciente morreu após 7 dias na UTI. Sete pacientes foram desmamados com sucesso da VM (duração mediana da VM 16 dias [IQR, 10 a 19 dias]), 9 pacientes receberam alta da UTI e 7 receberam alta do hospital. Os autores acreditam que a terapia com mesilato de nafamostat, em combinação com favipiravir, pode bloquear a entrada e replicação do SARS CoV-2, bem como inibir a resposta patogênica do hospedeiro, isto é, a hipercoagulopatia. Concluem informando que, embora o número de pacientes nesta série de casos tenha sido muito pequeno, essa baixa taxa de mortalidade (1/11) sugere que o tratamento combinado de favipiravir e mesilato de nafamostat pode ser eficaz para pacientes com COVID-19 em estado crítico. Alertam, por fim, que um ensaio clínico com esse tratamento combinado será iniciado no Japão, a fim de comprovar tais observações.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramente *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 06/10 critérios foram atendidos. Não fica claro no artigo se houve inclusão consecutiva dos participantes, nem se a inclusão dos participantes foi completa. Não há informações demográficas sobre o hospital de apresentação dos pacientes. Não foram informados os métodos estatísticos utilizados.

DISQUE SAÚDE 136

REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *FRANÇA*

Neste artigo, os autores descrevem o desfecho clínico e o monitoramento virológico dos cinco primeiros pacientes com COVID-19 internados em UTI por pneumonia grave relacionada à SARS-CoV-2 e tratados com remdesivir no hospital universitário de Bichat, Paris, França. Todos os pacientes receberam remdesivir por infusão intravenosa com uma dose inicial de 200 mg e uma dose diária de manutenção de 100 mg por um período máximo de 14 dias. Entre os cinco pacientes tratados, dois precisaram de ventilação mecânica e um precisou de cânula de alto fluxo de oxigênio. Uma diminuição significativa na carga viral de SARS-CoV-2 do trato respiratório superior foi observada na maioria dos casos, mas dois casos foram a óbito com replicação ativa de SARS-CoV-2 no trato respiratório inferior e com falência de vários órgãos. O remdesivir foi interrompido devido a efeitos colaterais em quatro pacientes, incluindo duas lesões renais agudas e duas erupções cutâneas maculo-papulares com hepatite citolítica, refletida por alterações nas enzimas hepáticas. Contudo, os autores salientam que ambos os eventos de insuficiência renal podem estar relacionados à infecção por SARS-CoV-2 ou pelo uso do remdesivir. Por fim, concluem que uma atenção particular deve ser dada à função hepática e renal ao administrar este tratamento, sobretudo aos casos graves da COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*,3/8 critérios foram contemplados. As características demográficas dos pacientes não foram bem descritas, seu histórico clínico não foi descrito como uma linha do tempo, as intervenções feitas , bem como a condição clínica pós intervenção e efeitos adversos não previstos, não foram todas descritas em detalhes.

TOCILIZUMABE E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 35 anos, grávida de 22 semanas, que deu entrada em um pronto-socorro após sete dias de febre, tosse, anosmia e dispneia. A paciente diagnosticada com COVID-19 ainda tinha hipertensão subjacente, diabetes tipo 2 e asma intermitente. Na admissão, sua temperatura era de 39ºC, a frequência cardíaca era de 118 batimentos por minuto, a frequência respiratória de 38 respirações por minuto, e a saturação de oxigênio foi de 95% com cânula nasal de oxigênio a 1 L/min. A paciente tinha linfopenia e as concentrações séricas de IL-6 e proteína C-reativa estavam elevadas. No terceiro dia de hospitalização, a dispneia e a tosse pioraram, e o oxigênio foi aumentado para 6 L/min. Devido à piora do quadro respiratório e aumento persistente da IL-6 e dos níveis de proteína C-reativa, a paciente recebeu 400 mg de tocilizumabe (TCZ) por via intravenosa. No quarto dia, a paciente passou a receber também, de forma compassiva, 200 mg de remdesivir (seguido de 100 mg/dia, por quatro dias) que foram administrados por via intravenosa. No sexto dia de hospitalização os níveis séricos de IL-6 começaram a cair. No nono dia, houve a normalização dos níveis de proteína C-reativa. Nesse momento, a paciente não precisava mais de suplementação de oxigênio

e a tosse e a dispneia melhoraram. A mulher recebeu alta, no entanto ainda foi avaliada por mais uma semana em casa, no qual os exames demonstraram normalização de IL-6 e proteína C-reativa. Os autores afirmam não serem capazes de tirar conclusões definitivas sobre esse caso, embora a terapia tenha sido eficaz, em um curto período de tempo e não tenha sido detectado eventos adversos.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 08/08 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

REVISÃO NARRATIVA \ *N/A*

O artigo discorre, a partir dos resultados de cinco estudos, sobre o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e a COVID-19. O uso de iECA/BRA não está associado ao o aumento do risco de infecção por SARS-CoV-2 ou ao aumento do risco de desenvolver o estágio grave da doença, bem como à morte entre os pacientes com a COVID-19. Embora os estudos que trazem tais conclusões sejam observacionais, seus achados foram consistentes em diferentes populações de pacientes e nos diferentes delineamentos dos estudos realizados. Em um dos estudos citados, com 8.910 participantes diagnosticados com a COVID-19, da Ásia, América do Norte e Europa, o uso de iECA e BRA não estava associado ao alto risco de morte durante a internação hospitalar. Em um estudo com 6.272 pacientes com o diagnóstico confirmado da COVID-19 e 30.759 pacientes sem a infecção, foi demonstrado que a infecção por SARS-CoV-2 foi mais frequente entre os pacientes que estava em uso de iECA/BRA quando comparados aos pacientes do grupo controle, embora em uma análise multivariada, foi demonstrado que não há associação entre essas classes de drogas e a predisposição de ser infectado por SARS-CoV-2. Em um estudo de coorte de 18.472 pacientes, observou-se que não há uma associação entre o uso iECA/BRA e a chance de um teste para infecção por SARS-CoV-2 ser positivo. Embora os resultados sejam contraditórios, alguns achados sugerem que o uso de iECA/BRA tem diferente efeito nos pacientes com COVID-19. Ao avaliar os resultados destes estudos em conjunto, esses achados sugerem que o uso de inibidores da ECA e BRA não está associado ao aumento da suscetibilidade à COVID-19 e não tem efeitos prejudiciais em pacientes com a COVID-19. Portanto, os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona não aumentam o risco da COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que embora sejam poucos estudos avaliados, há um grande número de participantes em cada um deles e são avaliados diferentes desfechos. A conclusão da autora foi a partir de uma soma de evidências e não a partir de uma revisão sistemática com metanálise para cada desfecho avaliado. Os desfechos avaliados nestes estudos exploratórios devem ser avaliados em estudos clínicos randomizados mais robustos.

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *EMIRADOS ÁRABES*

Os autores discorrem sobre os possíveis eventos adversos psiquiátricos a partir do uso da hidroxicloroquina/cloroquina (HCQ/CQ) na COVID-19. A discussão sobre tais eventos foi iniciada a partir da apresentação de um caso de uma paciente, enfermeira, que vive no Canadá onde as diretrizes mais recentes indicam que o uso da hidroxicloroquina na COVID-19 não apresenta eficácia e assim, tais medicamentos são contraindicados para tratamento desta doença devido ao risco conhecido de arritmias cardíacas. Essa paciente pretende trabalhar na Índia como enfermeira e tem como informação de que o Conselho de pesquisa médica da Índia recomenda a quimioprofilaxia com HCQ (no dia 1, 400 mg duas vezes e depois 400 mg uma vez por semana) para profissionais de saúde assintomáticos que tratam pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19. A paciente relata um histórico médico de reação adversa psiquiátrica ao uso de HCQ e assim realiza uma consulta médica a fim de seguir uma conduta baseada em evidência sobre as reações psiquiátricas ao uso de HCQ. A paciente reportou um episódio psicótico há dois anos quando realizou uma quimioprofilaxia antimalárica com cloroquina ao viajar para uma área endêmica de malária e tal reação foi atribuída ao uso da cloroquina. Os autores realizaram uma revisão da literatura a fim de encontrar uma resposta à paciente. Os dois artigos mais informativos foram, uma metanálise e um estudo de farmacovigilância. Na metanálise, realizada com medicamentos antimaláricos, com um total de 51 estudos envolvendo 205.175 participantes, para a cloroquina, a prevalência de eventos adversos psiquiátricos em estudos de profilaxia foi de 7,1 (IC 95%) e 4,9 nos estudos sobre malária (IC 95%). Em estudos de mundo real, a partir de dados enviados à agência regulatória americana, dos 4.336 relatos de caso pela exposição à cloroquina/hidroxicloroquina, 520 (12,0%) relataram evento adverso psiquiátrico (amnésia, delírio, alucinações, depressão e perda de consciência). Os autores destacam as limitações dos estudos, tais como a presença de fatores de confusão: presença da doença malária e o uso de outras medicações concomitantes. Devido ao histórico de psicose da paciente e os dados disponíveis, os autores não têm a certeza de recomendar a profilaxia com HCQ para a sua paciente enfermeira.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. O artigo foi escrito inicialmente em forma de relato de caso,com a descrição superficial da clínica da paciente, e que a partir desse relato é formulada uma pergunta de pesquisa que direciona a revisão da literatura realizada pelos autores. Embora estudos relevantes tenham sido discutidos pelos autores, eles apontam as fragilidades dos estudos como fatores de confusão, bem como a permanência da incerteza sobre a recomendação ou não de HCQ a sua paciente.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 06 July 2020**. Disponível: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso: 06/07/2020.
2. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, Hollander JG, Karim F, Mollema FP. **Convalescent Plasma for COVID-19**. A randomized clinical trial. July 3rd 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857.
3. Guérin, V.**; Lévy, P**.; Thomas, J.; Lardenois, T.; Lacrosse, P.; Sarrazin, E.; Regensberg de Andreis, N.; Wonner, M. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19. Preprints 2020, 2020050486 (doi: 10.20944/preprints202005.0486.v1).
4. Membrillo, F.**J**.; Ramírez-Olivencia, G.; Estébanez, M.; de Dios, B.; Herrero, M.D.; Mata, T.; *et al.* Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. Preprints 2020, 2020050057 (doi: 10.20944/preprints202005.0057.v2).
5. Scholz M, Derwand R, Zelenko V. **COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study**. Preprints. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.20944/preprints202007.0025.v1
6. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, *et al.* **Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19**. Int J Infect Dis. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099
7. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, *et al.* **Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study**. Ann Rheum Dis ,Epub ahead of print: [06/07/2020]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218122
8. Komissarov A, Molodtsov I, Ivanova O, *et al.* **Hydroxychloroquine has no effect on SARS-CoV-2 load in nasopharynx of patients with mild form of COVID-19**. MedRxiv (2020) Doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143289
9. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, *et al.* **Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multicenter Observational Study**. MedRxiv (2020) Doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249
10. Yu C, Zhang Z, Guo Y, Shi J, Pei G, Yao Y, *et al.* **Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: a retrospective matched-pair cohort study**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jul 4;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26260
11. Jiang Y, He S, Zhang C, Wang X, Chen X, Jin Y, *et al.* **Clinical characteristics of 60 discharged cases of 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Taizhou, China**. Ann Transl Med. 2020 Apr;8(8):547. doi: 10.21037/atm.2020.04.20.
12. Coyle J, Igbinomwanhia E, Sanchez-Nadales A, *et al.* **A Recovered Case of COVID-19 Myocarditis and ARDS Treated With Corticosteroids, Tocilizumab, and Experimental AT-001**. JACC: Case Reports, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.025
13. Doi K, Ikeda M, Hayase N, *et al.* **Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series**. Critical Care (2020) 24:392. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03078-z

14. Dubert M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Patrier J, *et al.* **Case reports study of the first five patients COVID-19 treated with remdesivir in France**. Int J Infect Dis. 2020 Jun 30:S1201-9712(20)30528-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.093.
15. "Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, *et al.* **Tocilizumab and Remdesivir in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Obstetrics & Gynecology (2020) Doi: doi: 10.1097/AOG.0000000000004050"
16. Fernández-Ruiz, I. **RAAS inhibitors do not increase the risk of COVID-19**. Nat Rev Cardiol 17, 383 (2020). https://doi.org/10.1038/s41569-020-0401-0
17. Emmanuel S, Östlundh L. **Psychiatric adverse events with hydroxychloroquine during COVID-19 pandemic**. Asian J Psychiatr [Internet]. 2020 Jun 20;54:102203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603983
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (7 de julho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo- Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo- SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA- Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula- SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879:- Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.